

ENDELIGT REFERAT

Emne 12. møde i Sundhedsstyrelsen Rådgivende Udvalg for Nationale Screeningsprogrammer

Mødedato 28.maj 2021 kl. 12:30-16:00

Sted Sundhedsstyrelsen, mødelokale 1 (virtuelt møde)

Deltagere Britta Tendal Jeppesen (formand), Sundhedsstyrelsen
Søren Birkeland, Syddansk Universitet
Elsebeth Lynge, Københavns Universitet
Janne Villemoes Bigaard, Danske Patienter
Ann Vilhelmsen, Danske Regioner
Berit Andersen, Danske Regioner
Anne-Marie Gerdes, Etisk Råd
John Brodersen, Lægevidenskabelige Selskaber
Berit Andersen, Aarhus Universitet
Olav Bjørn Petersen, Danske Regioner
Ida Vogel, Lægevidenskabelige Selskaber

20. august 2021

Sagsnr. 03-0500-2/

Reference KLA

E kla@sst.dk

Sekretariat/Sundhedsstyrelsen:

Kristoffer Lande Andersen, Sundhedsstyrelsen
Helene Marie Moustgaard, Sundhedsstyrelsen
Maria Herlev Ahrenfeldt, Sundhedsstyrelsen
Camilla Krogh, Sundhedsstyrelsen
Anne Kristine Aarestrup, Sundhedsstyrelsen
Mathilde Storgård Bek, Sundhedsstyrelsen

Afbud:

Henrik Thomsen, Aalborg Universitet

12. møde i Sundhedsstyrelsens Rådgivende Udvalg for Nationale Screeningsprogrammer

Punkt 1. Velkomst og præsentationsrunde

Punkt 2. Godkendelse af dagsorden

Dagsorden godkendt uden bemærkninger.

Punkt 3. Orientering ved Sundhedsstyrelsen

Sundhedsstyrelsen orienterede om aktuelle aktiviteter på screeningsområdet.

National screening for abdominalt aorta aneurisme

Sundhedsstyrelsen orienterede indledningsvist udvalget om, at styrelsen har sendt en faglig indstilling til Sundhedsministeriet om at indføre national screening for abdominalt aorta aneurisme (AAA).

Det var vigtigt for Sundhedsstyrelsen at understrege, at screeningsprogrammet indføres med en bagkant, således at de gavnlige og skadelige virkninger af programmet evalueres nogle år efter programmet implementeres. Ikke mindst for at følge prævalensen.

John Brodersen m.fl. har fremsendt et notat til Sundhedsstyrelsen (se mødebilag 51), hvori de stiller sig kritiske over for styrelsens faglige indstilling og beder Sundhedsstyrelsen genoverveje denne.

I notatet kritiseres artiklen af Lindholdt m.fl., som viser, at AAA prævalensen ikke er faldet gennem de seneste tre årtier. Det blev fremhævet, at artiklens resultater hviler på et forkert grundlag, idet man i de første to årtier (1990erne og 2000erne) har undersøgt forekomsten af AAA med ultralydsscreening, mens man i det sidste årti (2010erne) har anvendt screening med lav-dosis CT skanning. En plausibel forklaring på, at forekomsten af screeningsdetekterede aneurismer stiger fra 3,3% i 00erne til 4,2% i 10'erne, på trods af et fald i andelen af rygere, er, at lav-dosis CT skanning har en højere opløsningsevne end ultralyd, hvilket vil medføre en højere sensitivitet og dermed flere fund.

Sundhedsstyrelsen fandt kritikken fra Brodersen m.fl. relevant og svarede, at prævalensen netop vil blive et fokuspunkt i evalueringen af programmet.

Et andet udvalgsmedlem opfordrede styrelsen til at lave et dataudtræk på bristede aorta aneurismer over tid, hvilket styrelsen lovede at overveje.

Et andet kritikpunkt fremsat af Brodersen m.fl. er, at evidensgrundlaget fra 2016, som Sundhedsstyrelsens faglige indstilling hviler på, ikke er udarbejdet ud fra en GRADE-metodik, hvilke svækker det faglige grundlag. Og at det danske VIVA-studie fra 2017 kun finder en marginal effekt på totaldødeligheden, mens der ikke ses nogen signifikant effekt på den sygdomsspecifikke mortalitet (AAA).

Hertil svarede Sundhedsstyrelsen, at selvom der i evidensgrundlaget ikke er anvendt en GRADE-metodik, så har styrelsen fortsat tillid til evidensgrundlaget og at effekten af programmet målt på sygdomsspecifik mortalitet også er et centralt outcome i den evaluering, som vil følge nogle år efter implementeringen. Her vil man væsentligst se på balancen mellem de gavnlige og skadelige virkninger af screeningsprogrammet.

Følger af COVID-19 på deltagelsen i de nationale kræftscreeningsprogrammer

Sundhedsstyrelsen orienterede kort om, at der har været en del interesse særligt fra medierne i forhold til nedgangen i deltagelsen i de nationale kræftscreeningsprogrammer som følge af COVID-19.

Sundhedsstyrelsen har i en række rapporter monitoreret aktiviteten i sygehusvæsenet under COVID-19. Se link: <https://www.sst.dk/da/corona/Sundheds-og-aeldresektoren/Monitorering-af-aktivitet-i-sundhedsvaesenet>. Her kan man bl.a. se, at aktiviteten i brystkræftscreeningsprogrammet falder markant i måneder med stort smittetryk.

Hertil kommenterede udvalgsmedlem Berit Andersen, som også er formand for National styregruppe for brystkræftscreening (NSBS), at det ser ud som noget af det tabte genvindes i måneder med lavt smittetryk, og at kvinderne således ikke har valgt brystkræftscreeningsprogrammet fra, men blot venter til smitteniveauet er lavt. De eksakte tal for deltagelsen har vi først, når DKMS årsrapport for 2020 foreligger.

Berit Andersen fortalte videre, at der også ses et fald i aktiviteten i livmoderhalskræftscreeningsprogrammet, men hvor stort vides endnu ikke. Derimod synes deltagelsen i tarmkræftscreeningsprogrammet at være steget en anelse, hvilket kan skyldes, at folk i højere grad er hjemme og kan tage testen.

Opfølgning på forslag om anlægsskærmscreening for cystisk fibrose

Sundhedsstyrelsen orienterede om, at styrelsen har indstillet til Sundhedsministeriet, at der udarbejdes en medicinsk teknologivurdering (MTV) af screening af anlægsskærmskærmer for cystisk fibrose.

Der spurgtes fra udvalget til, hvorvidt MTVen kun skulle omhandle anlægsskærmskærmskærmscreening for cystisk fibrose eller om den skulle have et bredere fokus på anlægsskærmskærmscreening generelt. Hertil svarede Sundhedsstyrelsen, at MTVen kun skal omhandle cystisk fibrose.

Selvom der overordnet var opbakning til at igangsætte en MTV blandt udvalgets medlemmer, udtryktes der bekymring for at den endnu ikke var finansieret, hvilket godt kan have lange udsigter. Det kunne ligefrem opfattes som en syltekrukke.

Et andet udvalgsmedlem supplerede med, at det først var vigtigt med en bredere drøftelse af, hvornår en sygdom er så alvorlig, at den kan indgå i et prænatalt screeningsprogram. Derefter kan man så se på de specifikke sygdomme. De etiske aspekter er særligt vigtige i denne drøftelse. For man kan tænke sig, at udvide fra anlægsskærmskærmscreeningen fra gravide/vordende forældre til at gælde alle fertile borgere? Og hvad med dem, hvor man finder ud af, at faderen er en anden? Igen nævntes frygten for, at man åbner op for en glidebane, hvor flere andre sygdomme nemt kan tilføjes genpanelet. Jf. også hælblodprøven.

Hertil replicerede et andet udvalgsmedlem, at det ikke handler om anlægsskærmskærmscreening bredt, men om cystisk fibrose, og at der er bred opbakning til forslaget fra både de relevante videnskabelige selskaber og fra patientforeningen.

Alle sygdomme er forskellige og må vurderes hver for sig. Dertil kommer, at nogle vordende forældre allerede i dag i privat regi lader sig teste.

Screening af nyfødte for SMA

Sundhedsstyrelsen orienterede om, at styrelsen har sendt en faglig indstilling til Sundhedsministeriet om at indføre national screening af nyfødte for SMA.

Punkt 4 Drøftelse af forslag om at indføre national screening for lungekræft af udvalgt risikogruppe

Lungemediciner Zaigham Saghir præsenterede indledningsvist DLCCG med flere forslag om at indføre et nationalt screeningsprogram for lungekræft i Danmark. Se vedhæftede præsentation.

Det rådgivende udvalgs medlemmer havde efter præsentationen mulighed for at stille spørgsmål til og kommentere på præsentationen.

Usikkerhed om de skadelige virkninger

Der fremkom flere kommentarer om studierne opgørelse af de skadelige virkninger og den usikkerhed, der knytter sig hertil.

Andelen af falsk positive er ikke direkte sammenlignelige i studierne. Det skyldes kategorien ”indeterminate” i NELSON-studiet, som dækker over borgere, hvor man har været i tvivl om scanningsresultatet eller hvor kvaliteten af scanningen ikke har været god nok, så man måtte re-scanne. Denne kategori opererer de ikke med i det amerikanske NLST-studie, hvor disse borgere kategoriseres som falsk positive. Deraf har NLST-studiet også en væsentlig højere andel af falsk positive (23,6%) sammenlignet med NELSON-studiet (1,3%).

En anden forklaring på den store forskel i andelen af falsk positive de to studier imellem, er en lavere cut-off værdi i NLST-studiet og at man har målt diameteren af tumor i stedet for volumen. Hertil kommenterede et udvalgsmedlem, at såfremt et studie har så lav specificitet som NLST-studiet, så er det ikke relevant at bruge resultaterne herfra. Hertil svarede forslagsstiller, at cut-off værdien og volumen er den dominerende årsag til den lave falsk positive rate i NELSON-studiet og at NLST er desuden så stort et studie, at det er det eneste, der tilnærmelsesvist har power nok til at sige noget om totalmortalitet.

En anden kommentar gik på, at andelen af overdiagnosticerede i studierne generelt er undervurderet. Der blev henvist til en artikel (<https://breathe.ersjournals.com/content/16/1/200013>) der viser at afhængigt af hvilke studier, der udvælges kan overdiagnostikken være helt op til 50%. Hertil svarede forslagsstiller, at opgørelsen af overdiagnostik er behæftet med stor usikkerhed, bl.a. fordi der er for kort opfølgningstid i studierne til retvist at kunne opgøre omfanget.

Udvikling i incidens

Et udvalgsmedlem påpegede, at det markante fald i andelen af rygere (alle typer af rygere) man har set herhjemme gennem de seneste årtier, vil resultere i et tilsvarende fald i incidens og dødelighed af lungekræft. Hertil svarede forslagsstiller, at den rå incidensrate har været svagt stigende gennem de senere år. Godt nok med en vigende tendens, men stadigvæk en stigning.

Udvalgsmedlemmet replicerede, at dette antageligvis skyldes, at befolkningen bliver ældre. Den aldersstandardiserede incidens er således let faldende, men det absolutte antal er let stigende. Hertil svarede forslagsstiller, at screeningsprogrammet må opfattes som en slags sekundær profylakse, og at der er et behov for at screene for lungekræft nu, men måske ikke om 25-30 år, hvis den primære forebyggelsesindsats i form af rygestop blandt nuværende rygere og holde unge fra at starte med at ryge, lykkes.

Screeningsintervaller

Der spurgtes fra udvalget til om screeningsintervallerne var individualiseret i NELSON-studiet. Hertil svarede forslagsstiller, at det var ikke tilfældet. NELSON-studiet har faste intervaller, men disse intervaller er af varierende længde alt efter om det er første, anden eller tredje gang borgeren bliver scannet. I MILD-studiet har man ved indgangen til studiet lavet en sortering, således at finder man ingen noduli eller inflammatoriske tilstande i lungerne ved første scanning, så udvides intervallet til 2 år. Et udvalgsmedlem kommenterede videre, at man i NELSON-studiet ser en tydelig sammenhæng mellem længden af screeningsintervallet og overdiagnostik.

Effekt på morbiditet

Et udvalgsmedlem hæftede sig ved, at forslagsstiller sagde, at screeningsprogrammet reducerer morbiditeten og ville høre, hvad der mentes hermed. Hertil svarede forslagsstiller, at screeningsprogrammet nedsætter antallet af lungekræftpatienter, der har en høj sygdomsbyrde. Hertil replicerede udvalgsmedlemmet, at det i dette regnestykke var vigtigt at modregne de overdiagnosticerede, hvilket forslagsstiller var enig i.

Fremtidige proces

Det drøftedes, hvad næste skridt kunne være. Ønsket fra forslagsstiller var, at der igangsættes en MTV, der vurderer relevansen af at indføre national screening for lungekræft. Hertil svarede et udvalgsmedlem, at man burde koncentrere sig om højrisikogruppen (+30 pakkeår) og lave et epidemiologisk studie af gavnlige og skadelige virkninger for denne gruppe. Højrisikogruppen er sandsynligvis dem, der har mest gavn af screeningsprogrammet.

Udvalgsmedlemmet efterlyste endvidere et flow-diagram, hvor man kan se, hvor mange der lander i hvilke grupper ud fra fundets alvorlighedsgrad. Hvor mange får fx bronkoskopi?

En tredje mulighed kunne være at igangsætte et gennemførlighedsstudie, hvor man ud over programmets gavnlige og skadelige virkninger også undersøger de

organisatoriske og praktiske problemstillinger, der knytter sig til screeningsprogrammet. Herunder, hvordan identificerer og rekrutterer man deltagerne.

Rådgivning om screeningsprogrammet

Efter drøftelsen af screeningsprogrammet forlod forslagsstillere (Zaigham Saghir og Torben Riis Rasmussen) det virtuelle mødelokale. Det samme gjorde Janne Bigaard, idet Kræftens Bekæmpelse er medforslagsstiller.

Herefter blev udvalgsmedlemmerne på skift bedt om tilkendegive deres holdninger til programmet.

Der var generelt et forbehold i udvalget mod at indføre national screening for lungekræft i Danmark. Flere udtrykte bekymring over manglen på radiologer og de følgevirkninger indførelsen af et nationalt screeningsprogram for lungekræft kan have på udrednings- og kontrolforløb for lungekræft. Andre udvalgsmedlemmer var bekymret for programmets skadelige virkninger (falsk positive og overdiagnostik) og mente, at der er behov for at forske mere heri førend man kan indføre programmet herhjemme. At man i stedet bør bruge midlerne på rygestop-kampagner. Et andet forbehold gjaldt, at et fald i rygeincidensen vil reducere relevansen af at indføre et nationalt screeningsprogram på sigt. Der blev desuden udtrykt tvivl om en MTV vil kunne besvare alle de spørgsmål, der mangler svar på.

Til fordel for screeningsprogrammet blev det nævnt, at det kan være svært at sidde NELSON-studiets signifikante effekt på sygdomsspecifik dødelighed overhørig. Desuden har rygning og lungekræft en social slagside, som det vil være fordelagtig at modgå med et screeningsprogram.

Punkt 5 Drøftelse af forslag om at indføre national screening af nyfødte for Mukopolysakkaridose type 1-H (Hurler Syndrom)

Allan Lund Meldgaard, formand for DPS udvalg for klinisk genetik og screening præsenterede sammen med David Hougaard, Statens Serum Institut forslag om at indføre nationale screening af nyfødte for Mukopolysakkaridose type 1-H (herefter Hurler Syndrom), hvorefter udvalget gik over til at spørge ind og diskutere forslagets styrker og svagheder. Se også vedhæftede slides.

Der spurgtes ind til varigheden fra diagnosen stilles til en eventuel rygmarsvtransplantation kan gennemføres. Hertil svarede forslagsstiller, at dette gerne skulle ske inden for to måneder. Jo før desto bedre. Væsentligste hindring er her mangel på egnet knoglemarv. For at imødekomme denne hindring kan man i stedet anvende navlesnorsblod, hvor der er et mere liberalt krav til match.

Der spurgtes også til, hvorvidt der kan være bivirkninger ved stamcelletransplantation. Hertil svarede forslagsstiller, at det generelt er farligere at transplantere små børn, men at jo længere tid man venter med at transplantere desto højere morbiditet og mortalitet ses der.

Der spurgtes til, hvorvidt man kan skelne mellem de børn, der skal transplanteres og de børn, der 'kan nøjes' med enzymbehandling. Hertil svarede forslagsstiller, at man kan skelne med stor præcision.

Der spurgtes til, hvorvidt man kunne undgå følgesygdommene ved transplantation, og om hvilken effekt behandlingen havde på levealderen. Hertil svarede forslagsstiller, at transplantationen ikke har fuld effekt, og at børnene derfor fortsat kan opleve hjerteklap-problemer, kornear uklarheder og problemer med leddene (særligt knæ og hofter). I forhold til levealder øges denne markant efter transplantation forventeligt til 30-40 år. Mest vigtigt er beskyttelsen af kognitive funktioner ved tidlig transplantation.

Herefter forlod forslagsstillere det virtuelle møderum, hvorefter udvalgets medlemmer fik mulighed for at kommentere på forslaget.

Der var generelt opbakning til forslaget, da en tidlig indsats over for disse børn vil kunne øge deres livskvalitet betydeligt såvel som deres levealder. Der udtryktes dog bekymring over, at børnene fortsat ville blive ramt af mange somatiske sygdomme med nedsat livskvalitet til følge, ligesom en forventet levealder på 30-40 år må siges at være lav. Flere medlemmer gav således udtryk for, at denne sygdom (Hurler syndrom) måske netop kunne egne sig til at indgå i et anlægsbærerscreeningsprogram.

Punkt 6 Drøftelse af forslag om at indføre national screening af nyfødte for klassisk homocystinuri -cystationin-beta-syntetase defekt (CBS-HCU)

Allan Lund Meldgaard, formand for DPS udvalg for klinisk genetik og screening præsenterede sammen med David Hougaard, Statens Serum Institut forslag om at indføre national screening af nyfødte for klassisk homocystinuri -cystationin-beta-syntetase defekt (herefter CBS-HCU), hvorefter udvalget gik over til at spørge ind og drøfte forslaget. Se også vedhæftede slides.

Forslaget om at indføre national screening for CBS-HCU har tidligere været fremsat i 2008, men blev droppet igen på grund af en for høj andel af falsk positive og falsk negative. Nu har man så tilføjet en second tier analyse, der reducerer andelen af falsk positive til stort set nul, mens der fortsat vil være nogle falsk negative. Det er særligt de B6-responsive, hvor sensitiviteten ikke er i top.

CBS-HCU patientgruppen spænder fra nogle, som er asymptomatiske (selvbehandlede med pyridoxin) over nogle, som først i voksenalderen vil opleve blodpropper, mens den hårdest ramte gruppe kan få nethindeløsning, grå stær, fuglebryst, krogede fingre, blodpropper, samt mentalt handicap såfremt sygdommen forbliver ubehandlet. Prævalensen ved neonatal screening anslås at være 1:340.000, mens den i Danmark er 1:100.000. Således har 50 personer diagnosticeret CBS.HCU herhjemme. Symptomer på sygdommen debuterer for nogle i barndommen, men for de fleste i en ung voksenalder (20-30 år).

Der er her tale om en relativ simpel behandling i form af kosttilskud med B6, B12 og Folsyre for at udnytte muligheden for at øge enzymaktiviteten ved vitamintilskud. For nogle (B6 non-responsive) er det også nødvendigt med proteinrestriktion og behandling med Betain for at øge remethyleringen og dermed nedbringe homocystein. Ved at sætte ind med tidlig behandling vil de hårdest ramte børn kunne få en normal udvikling. Det vurderes, at såfremt behandlingen påbegyndes i tide, så vil man kunne få et normalt liv og en normal livslængde. Behandling nedsætter for alle grupper risikoen for blodpropper til baggrundsbefolkningens risiko.

Herefter forlod forslagsstillere det virtuelle møderum, hvorefter udvalgets medlemmer fik mulighed for at kommentere på forslaget.

Der var klar opbakning til forslaget, da en tidlig indsats over for børn med CBS-HCU vil kunne sikre dem et stort set normalt liv og levealder samtidig med behandlingen er simpel og billig. Eneste bekymring var overbehandling af den gruppe af patienter, som risikerer blodpropper i voksenalderen. De der ikke bare skal have B6.

Punkt 7. Kommende møder

Det næst møde i Sundhedsstyrelsens Udvalg for Nationale Screeningsprogrammer er planlagt til:

- Tirsdag den 16. november 2021, kl. 13-16 i Sundhedsstyrelsens mødelok, Auditoriet

Sundhedsstyrelsen adspurgte udvalget om de var villige til at møde 3 gange om året i stedet for de nuværende 2. Erfaringen har været, at udvalget kun når at behandle forslag til nye screeningsprogrammer og på grund af tidsnød ikke får vurderet de allerede eksisterende programmer. Herunder snakket monitorering af disse.

Der var generel opbakning i udvalget til at mødes 3 gange om året. Næste møde bliver fortsat den 16. november 2021, og derefter vil der indkaldes til 3 årlige møder i udvalget.

Punkt 8. Eventuelt

Intet til eventuelt.